

Lymphangiomiomatose – eine seltene Frauenkrankheit

Interview mit PD Dr. med. Christian Clarenbach, Universitätsspital Zürich

Die Lymphangiomiomatose (LAM) ist eine seltene Krankheit, die ausschliesslich Frauen betrifft, vor allem im gebärfähigen Alter. Wann sollte man Verdacht schöpfen, dass es sich um LAM handelt, und was ist dann zu tun? Wir sprachen mit dem Pneumologen PD Dr. med. Christian Clarenbach, der am Universitätsspital Zürich einige dieser Patientinnen betreut.

Herr Dr. Clarenbach, wie zeigt sich eine Lymphangiomiomatose?

PD Dr. med. Christian Clarenbach: Die Lymphangiomiomatose, oder kurz LAM, ist eine sehr seltene Erkrankung, die die Besonderheit hat, dass sie ausschliesslich Frauen betrifft, und zwar vor allem im gebärfähigen Alter. Die Symptome zeigen

«Es ist nicht die tödliche Erkrankung, mit der man früher gerechnet hat.»

sich meistens zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr, und die Krankheit manifestiert sich in Form von Belastungsluftnot, oder es tritt ein Pneumothorax wegen der für die Erkrankung typischen Lungenzysten auf. Die Erkrankung hat aber auch noch andere Manifestationen, zum Beispiel gutartige Nierentumoren. Die Hälfte der Frauen, die einen Lungenbefall haben, haben auch Nierentumoren, genauer gesagt Angiomyolipome, so heissen die benignen Tumoren auf der Niere. Auch Angiomyolipome der abdominalen Lymphknoten im Bauchbereich oder ein Chylothorax kommen bei LAM vor.

Weiss man, warum nur Frauen LAM bekommen?

Clarenbach: Das ist eine schwierige Frage, die nicht abschliessend geklärt ist. Man weiss, dass die Zellen, die sich bei LAM vermehren, Östrogenrezeptoren tragen. Die LAM-typische Mutation gibt es auch bei Männern, aber sie erkranken nicht. Frauen sind wegen des höheren Östrogenspiegels offenbar besonders vulnerabel, deshalb präsentiert sich die Erkrankung vor allem auch im gebärfähigen Alter. Dass der Hormonstatus sicher etwas mit LAM zu tun hat, zeigt auch die Tatsache, dass LAM zwar manchmal auch bei postmenopausalen Frauen diagnostiziert wird, die Erkrankung bei ihnen aber kaum noch fortschreitet. Um Geburten herum macht

sich die Erkrankung hingegen besonders oft bemerkbar, und genau dann treten auch Östrogenpeaks auf. Auch der langjährige Gebrauch östrogenhaltiger Kontrazeptiva kann den Erkrankungsverlauf beschleunigen. Deshalb rät man LAM-Patientinnen generell von östrogenhaltigen Kontrazeptiva ab.

Östrogenhaltige Kontrazeptiva nehmen viele Frauen, aber nur sehr wenige entwickeln eine LAM. Was muss noch hinzukommen?

Clarenbach: Wie erwähnt, hat die LAM immer eine genetische Komponente. Die Mutation tritt einerseits sporadisch auf, aber es gibt andererseits auch eine angeborene, vererbte Mutationsvariante, die im Zusammenhang mit der tuberösen Sklerose auftritt. Die tuberöse Sklerose hat noch andere Manifestationsformen und ist neben den ebenfalls auftretenden Nierentumoren oft mit Epilepsie und charakteristischen Hautveränderungen, den Angiofibromen, verbunden. Bei Patienten mit tuberöser Sklerose ist die LAM der Lunge oft nicht dominant und milder, sie bestimmt nicht den klinischen Verlauf. Diese Patienten werden oft von Epileptologen, Nephrologen und Dermatologen betreut, nur ab und zu bekommen wir einmal eine Anfrage bezüglich der Lunge.

Wir Pneumologen haben es vor allem mit Patientinnen zu tun, die an der sporadischen LAM-Form erkrankt sind, ohne familiäre Vorbelastung. Sie kommen zum Beispiel wegen eines Pneumothorax ins Spital, werden an uns überwiesen, weil sie unter einer unerklärlichen Atemnot leiden, oder es handelt sich um einen Zufallsbefund in einer Computertomografie.

Wie lange dauert es, bis eine LAM erkannt wird?

Clarenbach: Es ist typisch für seltene Erkrankungen, dass die Zeit bis zur Diagnose lang ist. In der Literatur sind so um die fünf Jahre beschrieben: von den ersten Symptomen bis zur Diagnose LAM. Heute ist die Hürde für eine Computertomografie aber nicht mehr so hoch wie vor zehn, zwanzig Jahren. Wenn man heute auf der Notfallstation landet, erfolgt rascher als früher eine Computertomografie, zum Beispiel mit der Frage nach einer Lungenembolie. So kann es zu einem Zufallsbefund kommen.

Wird die LAM also heute häufiger erkannt und ist sie vielleicht gar nicht so selten?

Clarenbach: Das ist ein typisches Phänomen, weil man heute häufiger bildgebende Verfahren einsetzt. Ich kann mir vorstellen, dass die Prävalenz, die bis anhin mit 5 pro 1 Million



Zur Person

PD Dr. med. Christian Clarenbach ist Oberarzt mit erweiterter Verantwortung an der Klinik für Pneumologie am Universitätsspital Zürich.

angegeben wird, infolge von häufigeren radiologischen Untersuchungen noch etwas ansteigt.

Zufallsbefunde können für symptomfreie Personen mitunter auch schädlich sein. Wie nützlich ist der LAM-Zufallsbefund für eine Frau?

Clarenbach: Er ist wahrscheinlich nützlich für jüngere Frauen, weniger für ältere ausserhalb des gebärfähigen Alters. Diese Erkrankung ist zwar sehr selten, hat aber ein ganz typisches

«Pneumothorax plus Belastungsluftnot in der Vorgeschichte bei einer jungen Frau ist der Klassiker.»

computertomografisches Bild und wird insofern nicht übersehen. Wir würden dann bei dieser Frau eine Lungenfunktionsuntersuchung durchführen und sie hinsichtlich weiterer Manifestationen untersuchen. Falls bereits eine Einbusse vorliegt, beginnen wir mit einer Therapie – und diese ist für die Betroffenen nützlich. Falls die Lungenfunktion aber in Ordnung und die Patientin nicht beeinträchtigt ist, kann man zuwarten und beobachten. Auch bei grösseren Nierentumoren ist aufgrund des Blutungsrisikos dieser Tumoren eine Therapie nützlich. Die Verlaufsformen sind extrem unterschiedlich. Manche Frauen haben zehn Jahre lang praktisch überhaupt keine Krankheitsprogression, und manche stürzen regelrecht ab, sind in ihrer Leistungsfähigkeit eingeschränkt, kommen nur noch schwer die Treppe hinauf und müssen schliesslich für eine Lungentransplantation abgeklärt werden.

Luftnot ist aber ein Symptom, das alles oder nichts bedeuten kann. Wie sollte ein Hausarzt dabei auf die Idee einer Lungenerkrankung kommen, gerade bei jungen Menschen?

Clarenbach: Das ist in der Tat schwierig, und auch Lungenärzte verpassen diese Erkrankung. Atemnot bei Belastung ist extrem häufig. Ein Merkmal für die LAM ist, dass die Atemnot nicht so anfallsartig und variabel auftritt wie beim Asthma. Obendrein tritt eine asthmapedingte Luftnot häufig in speziellen Situationen auf, wie beispielsweise während der

Pollensaison oder bei trockener Luft, bei Höhe oder Kälte. Bei der LAM sieht man eher eine chronisch fortschreitende Belastungsluftnot, die eben nicht durch diese Variabilität, die man vom Asthma kennt, gekennzeichnet ist. Auch wenn jemand raucht, wird man die Atemnot natürlich eher darauf zurückführen, wodurch sich die korrekte Diagnose verzögert. Belastungsluftnot plus Pneumothorax in der Vorgeschichte einer jungen Frau sollten an eine LAM denken lassen.

Könnte man LAM nicht auch im Labor mithilfe des «vascular endothelial growth factor D» (VEGF-D) nachweisen?

Clarenbach: Dieser Marker wurde bislang vor allem in Studien benutzt und ist noch nicht in allen Laboren verfügbar. Er kann bei der Diagnose helfen und auch bezüglich des Therapieansprechens gewisse Hinweise dafür liefern, ob die Aktivität der Erkrankung sinkt. Deshalb ist er wahrscheinlich schon ein Biomarker für diese Erkrankung, mit Potenzial für die Einschätzung des Verlaufs.

Allein der erhöhte Marker wäre aber sicher nicht ausreichend für die Diagnostik, und das ist auch in den Guidelines nicht so vorgesehen. Die sicherste Diagnostik ist die Histologie. Wenn eine Frau einen Pneumothorax erlitten hat und der Chirurg sie mittels Pleurodese versorgt, kann er eine Gewebeprobe nehmen, und mit dieser kann der Pathologe beweisen, dass es eine LAM ist. Ansonsten genügt der CT-Befund, häufig in Verbindung mit Angiomyolipomen, um die Diagnose sattelfest zu machen.

Wie ist die Prognose bei LAM?

Clarenbach: Die Prognose ist deutlich besser geworden, als das früher in den Lehrbüchern stand. Jetzt geht man davon aus, dass die meisten Frauen mit LAM sehr lange überleben und die 10-Jahres-Überlebensrate bei 90 Prozent liegt. Das weiss man von den Frauen, die in Registern erfasst sind. Wenn man jetzt noch die nicht diagnostizierten Frauen hinzunimmt, darf man sagen: Es ist nicht die tödliche Erkrankung, mit der man früher gerechnet hat. Die Lebenserwartung wurde in den letzten Jahren immer weiter nach oben korrigiert, und es gibt nur wenige Fälle, bei denen wirklich eine Lungentransplantation erforderlich ist. Das waren in der Schweiz vielleicht eine Handvoll in den letzten 20 Jahren. Zürich und Lausanne sind die einzigen Zentren, die in der Schweiz Lungentransplantationen durchführen.

Welche LAM-Therapien wenden Sie hier am USZ an?

Clarenbach: Wenn eine Verengung der Atemwege vorliegt, geben wir Bronchodilatoren, die man auch bei COPD einsetzt. Wir geben den Patientinnen die prophylaktischen Impfungen gegen Grippe und Pneumokokken. Je nach Beeinträchtigung kann eine pulmonale Rehabilitation, ambulant oder stationär, erfolgen. Nach einem Lungenkollaps versuchen wir, die Lunge mit dem Brustfell zu verkleben, damit das nicht mehr passiert. Die Raucherinnen versuchen wir natürlich, zum Rauchstopp zu motivieren. Und denjenigen, die die Pille nehmen, müssen wir andere Wege der Verhütung aufzeigen. Medikamentös steht auch eine Therapie mit potenziell progressionsaufhaltender Wirkung zur Verfügung. Es handelt sich um den mTOR-Hemmer Sirolimus oder auch Everolimus, der direkt in den pathologischen Signalweg bei der LAM eingreift.

Steckbrief LAM

Name:	Lymphangiomeleiomyomatose, LAM
Ursache:	nicht völlig geklärt 1 von 2 Proteinen (Hamartin oder Tuberin) funktioniert im LAM-Gewebe aufgrund einer Genmutation nicht normal. Hohe Östrogenkonzentrationen beschleunigen die Erkrankung.
Prävalenz:	etwa 5:1 000 000 Die Angaben schwanken zwischen 1 und 5:1 000 000. Die sporadische LAM (S-LAM) tritt nahezu ausnahmslos bei Frauen auf. Die LAM tritt auch im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose auf (TSC-LAM), verläuft dann aber häufig mild und dominiert nicht den klinischen Verlauf.
Symptome/ Befunde:	Manifestation nur bei Frauen, meist im gebärfähigen Alter, insbesondere bei hohen Östrogenspiegeln (z.B. während der Schwangerschaft, Langzeitgebrauch östrogenhaltiger Kontrazeptiva) progrediente Belastungsdyspnoe Pneumothorax, Chylothorax Zysten in der Lunge Angiomyolipome (Niere, Bauchraum) vergrösserte Lymphknoten im Bauchraum
Diagnostik:	CT, gegebenenfalls Histologie
Therapie:	Sirolimus sowie Bronchodilatoren, Impfungen (Grippe, Pneumokokken) und pulmonale Rehabilitationsmassnahmen Rauchstopp Pleurodese bei Pneumothorax Lungentransplantation nur in sehr seltenen Fällen notwendig
Prognose:	Verlauf individuell sehr variabel

Welche Frauen brauchen Sirolimus?

Clarenbach: Das sind die symptomatischen Frauen, bei denen man ein Fortschreiten der Lungenerkrankung festgestellt hat. Sirolimus geben wir bei LAM, wenn sich die Lungenfunktion verschlechtert und/oder Nierentumoren vorhanden sind. Die Datenlage für Sirolimus bei LAM ist gut. Trotz der geringen Anzahl an Patientinnen konnte die Wirkung im randomisierten kontrollierten Studiendesign gezeigt werden. Man kann mit dieser Therapie den Lungenfunktionsabfall bremsen, und die Nierentumoren verkleinern sich. Wenn man das Medikament wieder absetzt, geht es allerdings genauso abwärts wie zuvor.

Was heisst bremsen in diesem Fall, wie stark wird das Fortschreiten der Erkrankung mit Sirolimus verzögert?

Clarenbach: Im besten Fall hält es die Progression ganz auf, und die Lungenfunktion steigt sogar etwas an. In manchen Fällen ist es aber so, dass lediglich die Progression verzögert wird. Wichtig ist der Zusatzeffekt bei Frauen, die auch Nierentumoren haben oder Angiomyolipome im Bauchraum. Die Tumoren schrumpfen unter Sirolimus deutlich. Letztes Jahr hatte ich eine neu diagnostizierte LAM-Patientin mit einem

26 cm grossen Angiomyolipom im Bauch, welches nach nicht einmal einem Jahr Sirolimustherapie auf 2 cm schrumpfte; da staunten selbst unsere Onkologen, denen die Patientin initial zugewiesen wurde.

Mit welchen Nebenwirkungen muss man rechnen?

Clarenbach: Sirolimus ist eigentlich ein klassisches Immunsuppressivum, das zum Beispiel bei Nierentransplantierten gegen die Organabstossung eingesetzt wird. Schliesslich ist es also ein Medikament, das das Immunsystem kompromittiert. Als Nebenwirkung besteht eine höhere Neigung zu banalen Infektionen, wie zum Beispiel Harnwegsinfekten oder Schleimhautentzündungen. Manchmal führt das auch dazu, dass das Medikament wieder abgesetzt werden muss. Das ist nach meiner Erfahrung bei LAM-Patientinnen aber nur selten der Fall. Eigentlich ist es relativ gut verträglich.

Ist LAM so etwas wie eine Autoimmunerkrankung?

Clarenbach: Nein, es ist eher eine neoplastische Erkrankung. LAM-Zellen vermehren sich durch eine genetische Abänderung unkontrolliert, was in der Folge über verschiedene Mechanismen zu den LAM-Manifestationen führt. Bis ins letzte Detail ist das aber noch nicht geklärt.

Sollten LAM-Patientinnen vielleicht besser nicht schwanger werden?

Clarenbach: Eine Schwangerschaft ist eine Phase, in der sich die Erkrankung beschleunigt. Ein Pneumothorax während der Schwangerschaft ist eine typische Komplikation. LAM-Patientinnen dürfen Kinder bekommen, aber der Kinderwunsch führt immer wieder zu Diskussionen. Bei fortgeschrittener LAM besteht ärztlicherseits der Konsens, dass man von Schwangerschaften abrät. Die LAM kann auch dazu führen, dass Kinder zu früh geboren werden. Gerade kürzlich hatte ich einen Fall, da lag das viel zu früh geborene Baby im Brutkasten und die Mutter mit kompliziertem Pneumothorax auf der Chirurgie. Man kann nur erahnen, was dies für die Familie bedeutet. Man muss die Frauen in jedem Fall gut beraten. Nicht selten ist dies eine grosse Herausforderung. Manche LAM-Erkrankungen werden auch erst in der späten Schwangerschaft diagnostiziert, weil die werdende Mutter einen Lungenkollaps erleidet.

Kontaktadressen

Universitätsspital Zürich
Klinik für Pneumologie
PD Dr. med. Christian Clarenbach
christian.clarenbach@usz.ch

SIOLD Swiss Group for Interstitial and Orphan Lung Diseases
<http://www.siold.ch/de>

Lungenliga Schweiz
<http://www.lungenliga.ch>

LAM Selbsthilfe Deutschland e.V.
<http://www.lam-info.de>

Facebook
Lammies: privates Forum für LAM-Patientinnen

Was macht nun der Hausarzt mit einer relativ jungen Patientin, die über Atemnot klagt, bevor er sie zu Ihnen schickt?

Clarenbach: Er wird zunächst an die häufigen Dinge denken wie an ein Asthma, eine kardiale Erkrankung oder eine Dekonditionierung, alles andere ist dann schon viel seltener. Er wird vermutlich ein Röntgenbild veranlassen, aber im frühen Stadium der Erkrankung sind die Thoraxübersichtsaufnahmen in der Regel unauffällig; dafür braucht es eher doch das CT, das zum Beispiel beim Erwägen einer Lungenembolie zur Zufallsdiagnose einer LAM führen kann. Je nach Praxisausstattung wird der Hausarzt auch eine Lungenfunktionsprüfung machen. Und wenn hier eine Einschränkung zu sehen ist und Symptome nicht zum klassischen Asthma passen, dann ist eine Überweisung zum Lungenspezialisten zu empfehlen. Aber wie gesagt, die LAM ist so selten, dass sie oft erst nach einem Pneumothorax diagnostiziert wird.

«Besser, man schaut das einmal richtig im CT an, als immer wieder Röntgenbilder zu machen, auf denen man dann nichts sieht.»

Wohin sollte man überweisen, eher zum niedergelassenen Pneumologen oder gleich ins Spital?

Clarenbach: Wenn schon ein CT gemacht wurde und der Radiologe einen entsprechenden Verdacht formuliert hat, dann sind wir froh, wenn die Patientinnen direkt ins Zentrum kommen, zumal wir sie in der Regel sowieso vom niedergelassenen Pneumologen überwiesen bekommen. Für die Sirolimustherapie braucht es eine Kostengutsprache. Häufig machen wir es so, dass wir die LAM-Patientin hier dann einmal im Jahr sehen und die niedergelassenen Pneumologen

oder der Hausarzt zwei-, dreimal – sie informieren uns, falls irgendetwas aus dem Ruder läuft.

Was ist bezüglich LAM Ihre wichtigste Message für den Hausarzt?

Clarenbach: Ich kenne junge Frauen, die vier-, fünfmal einen Pneumothorax erlitten, bevor jemand auf die Idee kam, es könnte eine LAM sein. Gerade bei einer jungen Frau ist Pneumothorax plus Belastungsasthma in der Vorgeschichte eigentlich der Klassiker. Und wenn es obendrein eine Schwangere kurz vor dem Geburtstermin ist, sollte man wirklich einmal an eine LAM denken. Bei Verdacht auf LAM liegt man mit dem CT sicher nicht falsch. Besser, man schaut das einmal richtig im CT an, als immer wieder Röntgenbilder zu machen, auf denen man dann nichts sieht.

Herr Dr. Clarenbach, wir danken Ihnen für das Gespräch. ❖

Das Interview führte Renate Bonifer.

Wir danken Frau Dr. Saskia Karg, Radiz – Rare Disease Initiative Zürich, klinischer Forschungsschwerpunkt für seltene Krankheiten Universität Zürich (www.radiz.uzh.ch), für ihre Unterstützung.

Seltene Krankheit? – Häufiges Problem!

Sind weniger als 1 von 2000 Personen betroffen, spricht man von einer seltenen Krankheit. Circa 5 bis 6 Prozent der Bevölkerung sind von einer der rund 7000 bekannten seltenen Krankheiten betroffen – was den Begriff «selten» relativiert und uns veranlasst hat, auch über seltene Krankheiten in ARS MEDICI zu berichten. Sie finden alle bisher publizierten Artikel unter www.arsmedici.ch